

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

神戸大学医学部附属病院

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 56

リツキシマブ点滴注射後におけるミコフェノール酸モフェチル経口投与による寛解維持療法

### 【適応症】

特発性ネフローゼ症候群(当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性頻回再発型又はステロイド依存性のものに限る。)

### 【試験の概要】

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチル (MMF) の有効性と安全性を評価する。本試験では、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象としたランダム化比較試験により、リツキシマブ治療後に経口投与される MMF がプラセボよりも寛解維持効果に優れることを検証する。

### 【医薬品・医療機器情報】

| 品目名           | 製造販売業者名及び連絡先                                  | 規格             | 薬事法承認又は認証番号      | 薬事法承認又は認証上の適応  | 薬事法上の適応外使用の該当 |
|---------------|---|----------------|------------------|--|---------------|
| セルセプトカプセル 250 | 中外製薬株式会社(東京都中央区日本橋室町2-1-1) /TEL: 03-3273-1261 | 250 mg<br>カプセル | 21100AMY00240000 | <ul style="list-style-type: none"> <li>腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)</li> <li>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制<br/>腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植</li> </ul> | 適応外           |

**【実施期間】**

平成 27 年 2 月 1 日から 4.5 年間（症例登録期間：3 年間）

**【予定症例数】**

80 例

**【平成 28 年 1 月 20 日現在の症例登録状況】**

| 医療機関名              | 登録症例 | 中止症例 |
|--------------------|------|------|
| 神戸大学医学部附属病院        | 2    | 0    |
| 国立病院機構北海道医療センター    | 1    | 0    |
| 新潟大学医歯学総合病院        | 0    | 0    |
| 日本大学病院             | 0    | 0    |
| 国立成育医療研究センター       | 0    | 0    |
| 東京都立小児総合医療センター     | 0    | 0    |
| 横浜市立大学附属市民総合医療センター | 0    | 0    |
| 名古屋第二赤十字病院         | 0    | 0    |
| 滋賀医科大学医学部附属病院      | 2    | 0    |
| 大阪市立総合医療センター       | 0    | 0    |
| 兵庫県立こども病院          | 1    | 0    |
| 和歌山県立医科大学附属病院      | 2    | 0    |
| 倉敷中央病院             | 0    | 0    |
| 県立広島病院             | 0    | 0    |
| 合計                 | 8    | 0    |

**【主な変更内容】****(1) 様式第 2 号**

実施者の異動に伴う削除、追加、及び予定協力医療機関の追加、削除を行った。

**(2) 様式第 3 号**

研究実施計画書の改訂に伴い、変更を行った。

**(3) 様式第 8-1 号**

実施者の異動に伴う削除、追加を行った。

**(4) 研究実施計画書**

除外基準の変更（1 項目削除）、グループ代表者の変更、除外基準の変更に伴う記載整備、試験統計家の所属変更および誤記訂正のため研究実施計画書の改訂を行った。

**(5) 研究実施計画書別紙（別紙 1 試験参加施設一覧、別紙 2 症例登録票、別紙 4 治療経過報告書、別紙 5 重篤な有害事象緊急報告書、重篤な有害事象詳細報告書）**

研究責任医師の変更、試験参加施設の追加及び記載整備のため改訂を行った。

## 【変更申請する理由】

(1) 様式第2号

試験実施体制の変更に伴う記載整備

(2) 様式第3号

試験実施体制の変更に伴う記載整備

(3) 様式第8-1号

試験実施体制の変更に伴う記載整備

(4) 研究実施計画書

変更内容 除外基準 「(2) 登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者」を削除

理由 以下のとおり、自験例および海外論文を総合的に勘案し、リツキシマブ投与後2年以内にリツキシマブを再投与しても、患者に対する安全性に影響を与えることはないと判断されたため

平成26年8月29日付けでリツキシマブの適応拡大が承認され、難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して保険診療としてリツキシマブが投与可能となり、JSKDC07試験開始前に、多くの患者にリツキシマブが投与されている。

JSKDC07研究実施計画書では、対象の除外基準に「登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者」という項目を設けたことから、リツキシマブ投与後、再び、頻回再発あるいはステロイド依存性となっても、前回のリツキシマブ投与から2年を経過していないことからJSKDC07に登録できない症例が少なくない。除外基準の「登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者」は、研究実施計画書作成時、難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの薬物動態、リツキシマブ投与後の末梢血B細胞数の推移及び再発状況に関するデータはほとんどなく、リツキシマブの投与間隔が及ぼす安全性に対する影響を十分に評価できなかったことから、“登録前2年以内のリツキシマブ投与は、試験の有効性・安全性の評価に影響を与える可能性がある”として、リツキシマブ医師主導治験（適応拡大承認で評価された治験）の研究実施計画書の除外基準であったものを暫定的に採用したものである。

リツキシマブ医師主導治験の結果、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>（最大500mg）週1回×4回投与におけるリツキシマブ血中濃度の半減期は609±254時間と非常に短く、末梢血B細胞数の枯渇（5/μl未満）期間の中央値は148日であり、リツキシマブ投与250日後には全例で本試験の患者選択基準のひとつである“末梢血B細胞数5/μl以上”に回復していた。また、B細胞数の回復とともに多くの症例が再発し、投与19か月までに全例が再発し、再発までの期間の中央値は267日（n=24）であった。

リツキシマブ医師主導治験に参加した神戸大学及び国立成育医療研究センターの症例のその後の経過を調査したところ、治験後、再び、頻回再発型/ステロ

イド依存性ネフローゼ症候群となり、治験薬リツキシマブ投与後2年以内にリツキシマブを再投与された患者は計14名いたが、リツキシマブと関連のある重篤な有害事象を発症した症例はなかったことが明らかになっており、リツキシマブ投与後2年以内にリツキシマブ再投与を受けても安全性には問題ないと考えられた。

イタリアから報告された論文では、リツキシマブの初回投与と初回投与後の再発に対するリツキシマブ再投与では、寛解維持期間には有意差がなく、再投与後の安全性にも問題がなかったと報告されている (Kidney Int 2013; 84: 1025-1033)。

本試験の選択基準として「末梢血中にCD20陽性細胞を $5/\mu\text{L}$ 以上認める」ことがあげられており、末梢血B細胞が枯渇した状態で、リツキシマブが再投与されることはない。

以上を総合的に勘案すると、除外基準から「登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者」を削除することが、本試験の安全性の評価に影響を与えることはないと考えられる。

一方、過去のリツキシマブ投与歴の有無は割り付け因子のひとつとなっており、除外基準から「登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者」を削除することが、本試験の有効性の評価に対して影響を与える可能性は極めて低いと考えられる。

- (5) 研究実施計画書別紙 (別紙1 試験参加施設一覧、別紙2 症例登録票、別紙4 治療経過報告書、別紙5 重篤な有害事象緊急報告書、重篤な有害事象詳細報告書)  
試験実施体制の変更に伴う記載整備

#### 【変更承認状況】

平成28年1月26日付けで、神戸大学医学部附属病院医薬品及び医療機器の臨床研究審査委員会において審議され、承認済みである。

以上